

## Reflexió-opinió

# Reflexions sobre els objectius i els requisits metroològics en les ciències de laboratori clínic

Xavier Fuentes Arderiu<sup>1</sup>, Raül Rigo Bonnin<sup>2</sup>, Dolors Dot Bach<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Consultoria en Ciències de Laboratori Clínic, Barcelona

<sup>2</sup> Laboratori Clínic, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat

### Introducció

El concepte de requisit s'ha de distingir clarament del concepte d'objectiu qualitatològic. Seguint l'Organització Internacional de Normalització (ISO) es pot dir que un *objectiu qualitatològic* és allò que s'ambiciona o es pretén, relacionat amb la qualitat; mentre que un *requisit* és una necessitat o expectativa establerta, generalment habitual per a l'organització que es tracta, o obligatòria (1). En un altre document (2), però, l'ISO defineix requisit com una disposició que comporta criteris que cal complir. En l'àmbit de les ciències de laboratori clínic, totes aquestes definicions són acceptables.

### Sobre els objectius metroològics

El sentit principal de l'establiment d'objectius qualitatològics en un laboratori clínic, com en

qualsevol altra organització, és la millora contínua de la qualitat, inclosa la qualitat metroològica. Per això, és habitual que un laboratori clínic decideixi lliurement uns *objectius metroològics*, comunament anomenats *objectius analítics*, per tal de millorar la mesura de les magnituds biològiques. Com els objectius metroològics són de lliure adopció, cada laboratori clínic selecciona els que creu poder assolir en un període de temps raonable.

El 1980, en una reunió escandinava d'experts, ja s'afirmava que la precisió de mesura ha de ser prou bona com per decidir quan una variació observada en un individu és «normal» o «patològica», i que la precisió també ha de permetre detectar variacions fisiològiques individuals encara no descrites (3). Partint d'aquestes afirmacions admeses per tota la comunitat científica, s'infereix que la imprecisió

interdiària ideal hauria de ser zero. Conseqüentment, els objectius metroològics han d'aconseguir disminuir progressivament la imprecisió interdiària relacionada amb cada magnitud biològica. Malauradament, en general, la realitat està lluny de la situació ideal. Val a dir, però, que amb el pas el temps, les propietats metroològiques dels nous sistemes de mesura que surten al mercat van millorant.

D'altra banda, segons la *Guia per a l'expressió de la incertesa de mesura* (4), l'error sistemàtic quan es coneix s'ha de restar de cada valor mesurat. Així, doncs, l'error sistemàtic ideal és zero o, com a mal menor, aquell que és conegut i es pot restar del valor mesurat. Com que la imprecisió ideal i el biaix de mesura ideals són zero, l'error de mesura ideal també és zero.

En general, el grau de qualitat metroològica a que poden arribar els laboratoris clínics està limitat pels seus sistemes de mesura, els quals és raonable que es mantinguin en funcionament el temps que determina el seu període d'amortització. Per aquesta raó, sembla prudent que l'establiment d'uns objectius metroològics es faci d'una manera possibilista.

Pel que fa als sistemes de mesura comercial, cal tenir en compte que, en general, la indústria del diagnòstic *in vitro* es basa en un principi molt elemental, però efectiu: les propietats metroològiques de cada sistema de mesura han de ser millors que les dels models anteriors i, si és possible, millors que les de la competència. Si es revisa l'evolució dels sistemes de mesura propis del laboratori clínic, es veu clarament com han anat millorant les seves propietats metroològiques.

Les entitats certificadores [Applus+, AENOR, entre d'altres] o acreditadores [ENAC] exigeixen als laboratoris clínics que volen ser certificats segons la

norma ISO 9001 (5), o acreditats segons la norma ISO 15189 (6), que s'autoimposin objectius metroològics i en facin un seguiment. Els laboratoris clínics interessats en aquests processos solen adoptar com a propis alguns dels diversos objectius metroològics que es poden trobar a la bibliografia. I, habitualment, les organitzacions esmentades es limiten a comprovar que els laboratoris clínics intentin aconseguir els objectius que es proposen.

Com que la situació ideal seria que no hi haguessin errors de mesura i que la imprecisió interdiària i el biaix de mesura fossin zero, els objectius metroològics han de tendir a zero; tot i que en els mesuraments químics, i encara més en els mesuraments immunoquímics, és difícil aconseguir que el biaix de mesura tendeixi a zero. A més, en els mesuraments immunoquímics, en moltes ocasions, tampoc és fàcil conèixer completament l'estructura dels components moleculars de les magnituds individuals que s'han de mesurar, tant en les mostres clíniques com en els materials de referència.

### **Sobre els requisits metroològics**

Se sap que un error de mesura és la suma d'un error aleatori i un error sistemàtic. Quant més grans són els errors de mesura, més difícil és la correcta interpretació dels resultats corresponents a les magnituds biològiques. Fins i tot aquests resultats poden deixar de ser útils per a la finalitat mèdica que justifica la seva sol·licitud. Idealment, els requisits per als errors de mesura haurien d'adaptar-se als requisits semiològics (que haurien de proposar els metges sol·licitants) a partir dels quals s'acceptés la idoneïtat mèdica d'una magnitud biològica.

De les diverses propietats metroològiques dels sistemes de mesura emprats al laboratori clínic, les més importants són la imprecisió interdiària i el biaix de

mesura. Aquestes dues donen lloc a una de les principals propietats metrològiques dels valors mesurats: l'error de mesura. Així, doncs, cal establir requisits per a aquestes tres propietats metrològiques. Els requisits metrològics faciliten la consecució d'una qualitat metrològica i semiològica acceptable. A més, els requisits metrològics són necessaris per validar els sistemes de mesura desenvolupats o modificats al propi laboratori clínic.

Els requisits metrològics els haurien de poder complir tots els sistemes de mesura i la gran majoria de laboratoris clínics.

Els sistemes de mesura en venda a la Unió Europea han estat aprovats segons una directiva europea de l'any 1998 (7) que exigeix a la indústria del diagnòstic *in vitro* que validi els sistemes de mesura que fabrica. D'altra banda, els laboratoris clínics han de validar els sistemes de mesura de fabricació casolana o els comercials en cas que els hagin modificat. En aquest procés de validació s'hauria de demostrar que els valors de les propietats metrològiques principals d'aquests sistemes de mesura no ultrapassen uns certs valors, els *requisits metrològics*, prèviament establerts. Però, sorprenentment, els documents normatius —ja siguin lleis o simplement normes— no contenen cap requisit metrològic per als sistemes de mesura destinats al laboratori clínic, a diferència del que passa en relació a altres productes sanitaris dedicats als mesuraments per als que sí es descriuen aquests tipus de requisits (8-10). A la Unió Europea no hi ha cap requisit metrològic per a la indústria del diagnòstic *in vitro* que faci referència als sistemes de mesura dedicats al laboratori clínic.

Una altra cosa que es desprèn de la norma ISO 15189 (6) és que els laboratoris clínics només cal que facin una verificació de les propietats metrològiques dels

sistemes de mesura validats per la indústria del diagnòstic *in vitro*, sempre i quan els utilitzin seguint les instruccions del fabricant. Si és la indústria del diagnòstic *in vitro* la que ha de validar els sistemes de mesura que comercialitza, és ella qui necessita uns requisits metrològics per poder fer les validacions esmentades; encara que aquests requisits metrològics també els hauran d'aplicar a les seves validacions els laboratoris clínics que, segons la norma ISO 15189 (6), utilitzin sistemes de mesura no comercials o comercials però modificats.

Amb el pas del temps, els sistemes de mesura poden deteriorar-se, com qualsevol altre aparell, i les seves propietats metrològiques inicials (per les quals van ser aprovats per la Unió Europea) poden empitjorar. Però, fins a quin punt poden empitjorar? Hauria d'haver-hi uns requisits metrològics que limitessin aquest empitjorament. Els laboratoris clínics, tant si utilitzen sistemes de mesura comercials com casolans, haurien d'estar subjectes a aquests requisits metrològics.

Seguint aquest pensament, els requisits metrològics han de ser més tolerants que les especificacions dels pitjors sistemes de mesura —des del punt de vista metrològic— aprovats per la Unió Europea.

Un altre aspecte de la norma ISO 15189 (6) relacionat amb els requisits metrològics és que els laboratoris clínics han de triar i participar en un o més programes d'intercomparació, i han de satisfer els requisits metrològics («criteris predeterminats de funcionament», segons la norma esmentada) establerts pels organitzadors dels programes. Habitualment, els programes d'avaluació externa de la qualitat diuen als laboratoris clínics participants quins són els requisits que han de complir i les organitzacions certificadores o acreditadores exigeixen el compliment d'aquests

requisits.

D'altra banda, en alguns països, entre els que destaquen Alemanya (11) i Estats Units d'Amèrica (12), els laboratoris clínics, per a algunes magnituds biològiques, estan sotmesos legalment a requisits per a l'error de mesura observat en un programa d'intercomparació de valors mesurats entre laboratoris clínics; en altres països no existeixen requisits legals però s'han publicat recomanacions sobre l'establiment i l'adopció de requisits metrològics (13-15), que poden fer seves les organitzacions certificadores o acreditadores.

### **Evolució històrica de l'establiment dels objectius i requisits metrològics**

Durant el període comprés entre 1963 i 1999 es van fer diverses propostes per a l'establiment d'objectius o requisits metrològics, en molts casos difícilment distingible si es tractava d'una cosa o una altra, (16-25). Tot això va culminar amb una proposta de jerarquització de les diverses propostes publicades (26), sovint anomenada «el consens d'Estocolm». Val a dir, però, que no tots els especialistes han estat d'acord amb tots els punts de la proposta de jerarquització esmentada (27, 28)

Dins l'àmbit de les ciències de la salut existeixen precedents en l'establiment de requisits metrològics: els fabricants de termòmetres clínics de vidre amb un bulb de mercuri han de complir uns requisits metrològics (8), com també ho han de fer els fabricants de sistemes de mesura d'«autodiagnòstic» (9, 10). No obstant això, la Unió Europea, malgrat va publicar una disposició legal (7) sobre productes sanitaris per al diagnòstic *in vitro*, fins ara no ha establert cap requisit metrològic per als sistemes de mesura (analitzadors, en general) específics del laboratori clínic.

Avui, l'establiment de requisits metrològics és un tema controvertit, en el que, fonamentalment, hi ha discrepàncies entre l'ús de dades de variabilitat biològica o de l'estat actual de la tecnologia (29, 30). Atès que fins ara no s'ha trobat un procediment realment objectiu, i a l'hora factible, per a l'establiment de requisits metrològics, el debat roman actualment obert.

### **Bibliografia**

1. International Organization for Standardization. Quality management systems — Fundamentals and vocabulary. ISO 9000:2005. Geneva: ISO; 2005.
2. International Organization for Standardization, International Electrotechnical Commission, Standardization and related activities — General vocabulary. ISO/IEC Guide 2:2004. Geneva: ISO; 2004.
3. Gräsbeck R. Implications of reference values in deciding upon the degree of tolerable variation in analytical procedures. A: Hørdér M, dir. Assessing quality requirements in clinical chemistry. Helsinki: NORDKEM, 1980:25–7.
4. International Organization for Standardization, International Electrotechnical Commission, International Organization of Legal Metrology, International Bureau of Weights and Measures. Guide to the expression of uncertainty in measurement. Geneva: ISO; 1993.
5. International Organization for Standardization. Quality management Systems. Requirements. ISO 9001:2008. Geneva: ISO; 2008.
6. International Organization for Standardization. Medical laboratories—Particular requirements for quality and competence. ISO 15189:2012. Geneva: ISO; 2012.
7. European Parliament, Council of European Union. Directive 98/79 of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices. Official Journal of European Communities 1998;(7.12.98):L331/1-L331/37.
8. Orden de 30 de diciembre de 1988, por la que se regulan los termómetros clínicos de mercurio, en vidrio y con dispositivo de máxima (BOE núm. 23, de 27 de enero de 1989). <<http://www.cem.es/actualidad/legislacion/orden-de-30-de-diciembre-de-1988-sobre-termómetros->

- [cl%C3%ADnicos-de-mercurio-en-vi](#)>(Accés 2013-04-10).
9. European Committee for Standardisation. In vitro diagnostic test systems - Requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus (ISO/DIS 15197:2011). prEN ISO 15197:2011. Brussels: CEN; 2011.
  10. International Organization for Standardisation. Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems — Requirements for in vitro monitoring systems for selftesting of oral-anticoagulant therapy. ISO/FDIS 17593:2006. Geneva: ISO; 2006.
  11. Bundesärztekammer. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Beschluss des Vorstands der Bundesärztekammer vom 23.03.2012 <<http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/RiliBAEKLabor201205.pdf>> [Federal Medical Board. Directive of the federal medical board for quality assurance in laboratory medicine. Deutsches Ärzteblatt 2008;105:A341–55.] (Accés 2013-04-10).
  12. U.S. Department of Health and Human Services. Medicare, Medicaid, and CLIA Programs: Regulations implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA). Final rule. Fed Regist 1992;57:7002–186.
  13. Ricós C, Ramón F, Salas A, Buño A, Calafell R, Morancho J, Gutiérrez-Bassini G, Jou JM. Minimum analytical quality specifications of inter-laboratory comparisons: agreement among Spanish EQAP organizers. Clin Chem Lab Med 2012;50:455–61.
  14. RCPA Chemical Pathology Quality Assurance Programs, Australasian Association of Clinical Biochemists. Revision of allowable limits of performance. <<http://www.rcpaqap.com.au/chempath/gendocs/uploadedfiles/Allowable-Limits.pdf>> (Accés 2013-04-10).
  15. Commission suisse pour l'assurance de qualité dans le laboratoire médical. Concept d'assurance qualité dans le laboratoire médical. <[http://www.hplus.ch/fileadmin/user\\_upload/Qualitaet\\_Patientensicherheit/Qualitaet/QUALAB/Concept\\_QUALAB.pdf](http://www.hplus.ch/fileadmin/user_upload/Qualitaet_Patientensicherheit/Qualitaet/QUALAB/Concept_QUALAB.pdf)> (Accés 2013-04-10).
  16. David B. Tonks DB. A study of the accuracy and precision of clinical chemistry determinations in 170 Canadian laboratories. Clin Chem 1963;9:217–33.
  17. Barnett RN. Medical significance of laboratory results. Am J Clin Pathol 1968;50:671–6.
  18. Campbell DG, Owen JA. The physician's view of laboratory performance. Aust Ann Med 1969;18:4–6.
  19. Harris EK. Distinguishing physiologic variation from analytic variation. J Chron Dis 1970;23:469–80.
  20. Harris EK. Statistical principles underlying analytic goalsetting in clinical chemistry. Am J Clin Pathol 1979;72:374–82.
  21. Sckendzel LP. How physicians use laboratory tests. JAMA 1978;239:1077–80.
  22. Elion-Gerritzen WE. Analytical precision in clinical chemistry and medical decisions. Am J Clin Pathol 1980;73:183–95.
  23. Harris EK. Proposed goals for analytical precision and accuracy in single-point diagnostic testing. Arch Pathol Lab Med 1988;112:416–20.
  24. Ross JW, Fraser MD. Clinical laboratory precision. The state of the art and medical usefulness based on internal quality control. Am J Clin Pathol 1982;78(4 Suppl):578–86.
  25. Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Libeer JC, Ricos C. Proposals for setting generally applicable quality goals solely based on biology. Ann Clin Biochem 34:8–12.
  26. Kenny D, Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Kallner A. Consensus agreement [Conference on Strategies to set global quality specifications in laboratory medicine. Stockholm April 24-26, 1999.] Scand J Clin Lab Invest 1999;59:585.
  27. Fuentes-Arderiu X, Miró-Balagué J. State of the art instead of biological variation to set requirements for imprecision. Clin Chem 2000;46:1715–6.
  28. Badrick T, Hawkins RC, Wilson SR, Hickman PE. Uncertainty of measurement: what it is and what it should be. Clin Biochem Rev 2005;26:155–8.
  29. Fuentes-Arderiu X. Remembering the “Stockholm consensus”. Accred Qual Assur 2010;15:581–4.
  30. Hyltoft Petersen P, Fraser CG. Strategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine: 10 years on from the Stockholm consensus conference. Accred Qual Assur 2010;15:323–30.